

УДК [616.36-002.14:578.891]-091

Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени

Е.А. Федосьина, М.С. Жаркова, М.В. Маевская

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver

Ye.A. Fedosyina, M.S. Zharkova, M.V. Maevskaya

Цель обзора. Проанализировать данные литературы о применении пребиотиков в лечении метаболических нарушений при заболеваниях печени.

Основные положения. Как известно, с жизнедеятельностью кишечной микрофлоры связаны многообразные функции желудочно-кишечного тракта. Нормальная микрофлора поддерживает колонизационную резистентность организма, предотвращает развитие патогенной и условно-патогенной флоры. В случае нарушения этой важнейшей функции увеличивается число и расширяется спектр потенциально патогенных микроорганизмов, их транслокация через стенку кишки, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции.

В последнее время широко обсуждается роль избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. При ожирении увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс («второй удар»), который имеет место и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, стимулирующих избыточную продукцию провоспалительных цитокинов клетками Купфера. Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проницаемости кишечной стенки участвует также в патогенезе бактериальной транслокации, а затем и в развитии инфекционных осложнений при *циррозе печени* (ЦП).

The aim of review. To analyze the literature data on application of prebiotics in treatment of metabolic disorders at diseases of the liver.

Original positions. As it is known, diverse functions of gastro-intestinal tract are related to vital activity of intestinal microflora. The normal microflora sustains colonization resistance of the body, prevents development of pathogenic and opportunistic flora. In the case of disorders of this major function the number of potentially pathogenic microorganism is increased and the spectrum extends, their translocation through intestinal wall may occur that can be accompanied by development of endogenous infection or superinfection.

Recently the role of bacterial overgrowth in pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis is widely discussed. At obesity entry of free fatty acids in the liver is increased and steatosis of the liver develops that is considered to be «the first blow». The oxydative stress («the second blow») which takes place at bacterial overgrowth syndrome as well due to increased endogenous secretion of ethanol and lipopolysaccharides, stimulating excessive production of proinflammatory cytokines by Kupffer's cells, educes consequetively or simultaneously. Bacterial overgrowth syndrome along with immunodepression, change of permeability of intestinal wall also participates in pathogenesis of bacterial translocation, and then — in development of infections at *liver cirrhosis* (LC).

Conclusion. Scientific studies showed efficacy of prebiotics (alimentary fibers) as the drugs providing normal activity of intestinal microflora that promotes prophylaxis and treatment of liver diseases, including at patients with the LC, bacterial overgrowth, minimal

Федосьина Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — starkat@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Заключение. Проведенные научные исследования продемонстрировали эффективность назначения пребиотиков (пищевых волокон) как средств, обеспечивающих нормальную работу кишечной микрофлоры, что способствует профилактике и лечению заболеваний печени, в том числе у пациентов с ЦП, избыточным бактериальным ростом, минимальной печеночной энцефалопатией, неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: кишечная флора, бактериальная транслокация, синдром избыточного бактериального роста, патогенез неалкогольного стеатогепатита, цирроз печени, пищевые волокна, псиллиум.

hepatic encephalopathy, non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: intestinal flora, bacterial translocation, bacterial overgrowth syndrome, pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, alimentary fibers, psyllium.

Нормальная микрофлора кишечника представляет собой полноценную экологическую систему, выполняющую многообразные функции в организме человека. Общее количество видов бактерий, обитающих в кишечнике, приближается к 500. Желудок и двенадцатиперстная кишка содержат небольшое количество микроорганизмов (менее 10^3 бактериальных клеток на грамм содержимого), так как соляная кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют рост большинства микробов, попавших с пищей, а моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника. Количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки. В толстой кишке популяция анаэробов составляет 10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника.

С жизнедеятельностью кишечной микрофлоры связаны многообразные функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Так, нормальная микрофлора поддерживает колонизационную резистентность организма, предотвращает развитие патогенной и условно-патогенной флоры. В случае нарушения этой важнейшей функции возрастает число и расширяется спектр потенциально патогенных микроорганизмов, увеличивается их транслокация через стенку кишки, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции.

Антигенное раздражение слизистой оболочки кишечника, приводящее к активации механизмов неспецифической резистентности, системного и местного иммунитета, создает иммуномодулирующий эффект. В процессе жизнедеятельности нормальной микрофлоры выделяются органические кислоты, способствующие подкислению химуса и препятствующие размножению патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике. Кроме того, синтезируемые кишечной флорой различные вещества (лизозим, лактолин, стрептоцин, колицины и др.) непосредственно оказы-

вают бактерицидное действие на болезнетворные микроорганизмы. Пристеночный слой, состоящий из бактерий, слизи и иммуноглобулинов, защищает слизистую оболочку кишки от физической и химической агрессии, бактериальных токсинов и паразитов.

Микрофлора кишечника участвует также в процессах жирового и пигментного обмена, выработке пищеварительных ферментов, эндогенном синтезе витаминов.

Количественный и качественный состав кишечной микрофлоры может изменяться под воздействием различных факторов эндогенного или экзогенного происхождения. При нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста, играющий значительную роль в патогенезе многих заболеваний — неалкогольной жировой болезни печени, осложнений *цирроза печени* (ЦП), гиперхолестеринемии, запоров.

Так, в последнее время широко обсуждается роль избыточного бактериального роста в патогенезе *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Как хорошо известно, в качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень *свободных жирных кислот* (СЖК) и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс («второй удар»), который имеет место и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF α , клетками Купфера [2]. По результатам водородного дыхательного теста у 50–75% больных НАСГ выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у этих больных с исходом в ЦП [1].

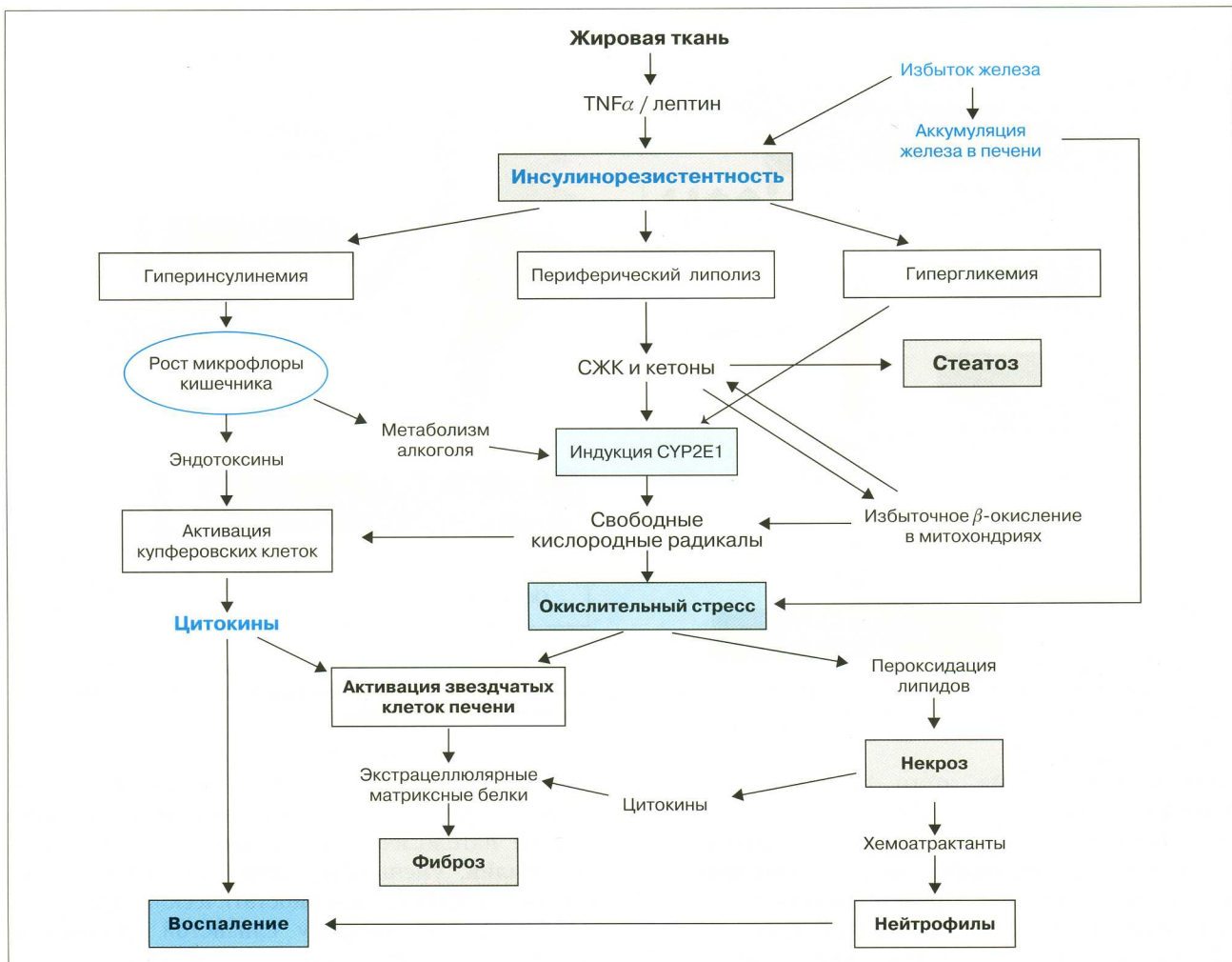


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени

Окислительный стресс, в свою очередь, активизирует NF- κ B, который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов (рис. 1). Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Кроме того, гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать прооксиданты, что обусловлено активизацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [10].

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активизирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез–фибролиз с активацией фиброгенеза [9, 16].

Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проница-

емости кишечной стенки участвует также в патогенезе развития инфекционных осложнений при ЦП [11, 12]. Все эти нарушения лежат в основе *бактериальной транслокации* (БТ), определяемой как пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и в другие внекишечные среды. Феномен БТ доказан в многочисленных экспериментальных моделях на животных и нашел клиническое подтверждение в патогенезе развития инфекционных осложнений у пациентов с поражением печени [15]. Большая часть сведений в пользу феномена БТ при циррозе получена в исследованиях на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных мезентериальных лимфатических узлах. Впервые возможность бактериальной транслокации у человека была высказана в 1969 г. после интересного наблюдения немецкого хирурга Krause, который самоотверженно выпил суспензию, содержащую огромное количество *Candida albicans* (10^{12} клеток). В течение 3 ч у врача развилась кандидемия и кандидурия.

Исследование БТ при циррозе печени у человека ограничивается недостатком неинвазивных

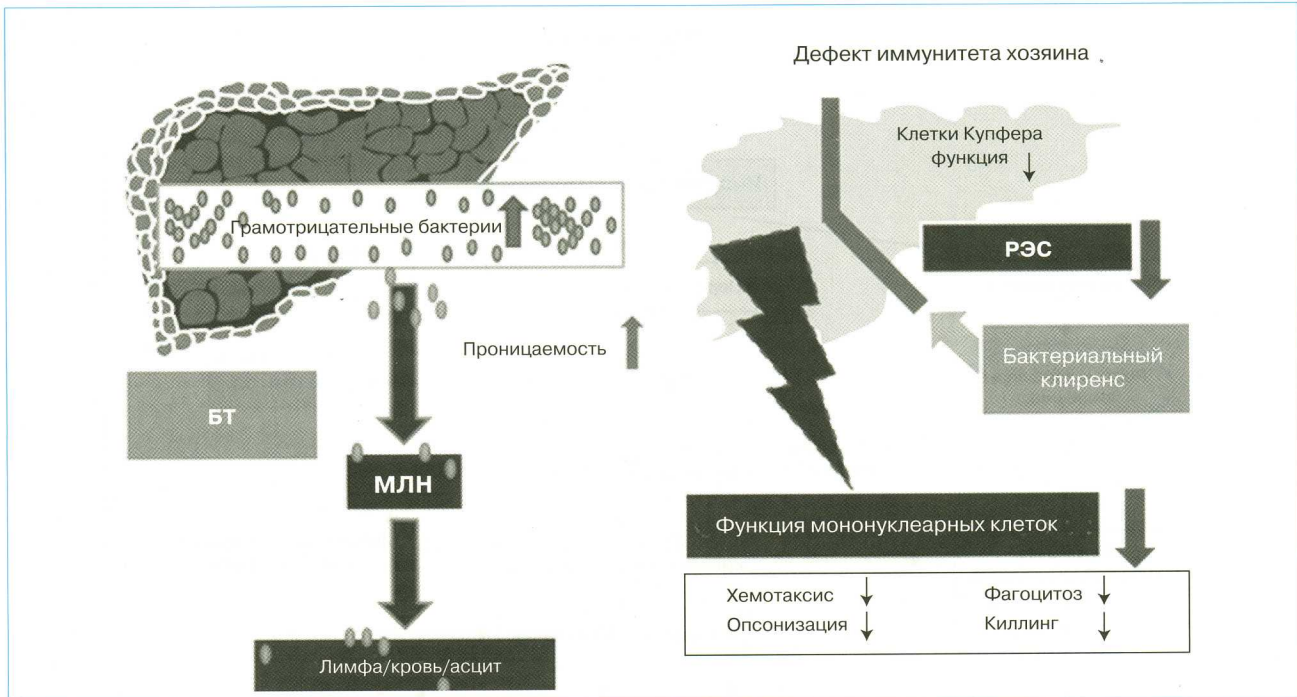


Рис. 2. Механизмы бактериальной транслокации при циррозе печени (БТ — бактериальная транслокация, МЛН — мезентериальные лимфоузлы, РЭС — ретикулоэндотелиальная система)

методов определения этого феномена. Однако имеются данные о получении культуры энтеробактерий в биоптате мезентериальных лимфатических узлов у пациентов, подвергшихся трансплантации или резекции печени. Причем частота высеивания кишечной флоры при ЦП класса С примерно в 5 раз превышала таковую при циррозе классов А и В. Методом определения бактериальной ДНК в сыворотке и асцитической жидкости удалось подтвердить пассаж кишечной микрофлоры у $1/3$ больных ЦП с портальной гипертензией и культуронегативным асцитом. Наиболее часто определялись штаммы *Escherichia coli*. Кроме того, маркером БТ, прогнозирующим к тому же частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка.

Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации служит синдром избыточного бактериального роста. Однако в экспериментах на животных было показано, что избыточная обсемененность не всеми микроорганизмами приводит к развитию БТ. Следовательно, необходимо учитывать не менее важное, способствующее развитию инфекционных осложнений, условие — фактор бактериальной вирулентности. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего они представлены грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нор-

мальную слизистую оболочку кишечной стенки. Предрасполагают к бактериальной пролиферации и такие патологические состояния, как желудочная ахилия, уменьшение секреции желчных кислот, обладающих бактериостатическим действием и улучшающих трофику слизистой кишечника, увеличение времени кишечного пассажа.

Цирроз и другие заболевания печени ассоциированы с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий. Вопрос о локализации процессов БТ в кишечнике требует дальнейшего изучения. Однако имеются данные, что процессы размножения микроорганизмов и проницаемости эпителия для них преобладают в тонкой кишке. У здорового человека «кишечный барьер» объединяет 3 слоя: слизистый слой, обеспечивающий механическую и иммунологическую (за счет выработки муцина и IgA) функции; эпителий, состоящий из эпителиоцитов и непроницаемых перегородок между ними; клетки иммунной системы, продуцирующие макрофаги и лимфоциты. Отек слизистой оболочки кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Помимо этого, нарушается образование биопленки из муцина и IgA.

Транслокация микроорганизмов через кишечную стенку может проходить путем пиноцитоза, т. е. интрацеллюлярно, что чаще всего наблюда-

ется при наличии интактного слизистого барьера. Однако у больных ЦП бактерии проникают через разобщенные межклеточные контакты, что носит название парацеллюлярной миграции.

Следующим этапом в развитии бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты организма. Попав в собственную пластинку кишечной стенки, бактерии должны подвергнуться фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпрометированных больных с поражениями печени, микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы либо могут поступить через грудной лимфатический проток в системный кровоток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию (рис. 2).

У здорового человека бактерии, находящиеся в системной циркуляции, уничтожаются *ретикуло-эндотелиальной системой* (РЭС), сосредоточенной главным образом в печени. Главными функциями РЭС являются фагоцитоз и уничтожение бактерий и эндотоксинов, поступающих в печень через систему воротной вены. Ключевая роль в этом процессе принадлежит резидентным печеночным макрофагам — клеткам Купфера, действующим в кооперации с эндотелиоцитами печеночных синусоидов и гепатоцитами. При далекозашедшем цирротическом процессе уменьшается количество и функциональная активность клеток Купфера, нарушаются механизмы фагоцитоза микроорганизмов — хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, снижается внутриклеточное содержание бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Кроме того, значительные его количества попадают в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Высокая эндотоксинемию, в свою очередь, служит ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, и дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, что вызывает уменьшение их концентрации как в крови, так и в асцитической жидкости.

Таким образом, синдром избыточного роста играет первоначальную роль в механизме БТ и развитии инфекционных осложнений у больных циррозом.

Как известно, жизнедеятельность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, обеспечивается за счет питательных веществ, поступающих из верхних отделов ЖКТ, не переваренных ферментами и не всосавшихся в тонкой кишке. Поэтому на первое место в профилактике нарушения роста микрофлоры ставится создание в кишечнике условий, благоприятных для нормальной микро-

флоры, но неблагоприятных для нежелательных микроорганизмов. С этой целью назначаются **пребиотики** — частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. К пребиотикам относятся дисахариды, олигосахариды, пищевые волокна, которые особо необходимы для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры. Пищевые волокна вызывают множество физиологических эффектов, в том числе повышение количества лакто- и бифидобактерий. Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке приводит к повышению синтеза компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижению уровня аммиака в крови и производству витаминов и пищеварительных ферментов. Помимо предоставления питательной среды для нормальной микрофлоры, пищевые волокна вызывают чувство насыщения при приеме пищи, удлиняют время опорожнения желудка; связывают и удаляют токсические и вредные вещества, опосредованно укрепляя иммунную систему; уменьшают уровень холестерина в крови; замедляют абсорбцию сахара в кишечнике; способствуют эвакуации каловых масс, предотвращают запоры и синдром раздраженной толстой кишки; активируют перистальтику кишечника, снижают риск развития геморроя, появления анальных трещин; способствуют синтезу витаминов К и В.

Основным источником пищевых волокон служат фрукты и овощи. Всемирная организация здравоохранения определила рекомендуемую дозу их потребления — не менее 30 г в сутки, департамент по питанию при Академии наук США — 25–38 г. В «Гигиенических требованиях безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», утвержденных Минздравом России в 2001 г., расчетная физиологическая потребность в пищевых волокнах определена в 30 г/сут при энергетической ценности рациона в 2500 ккал.

По физико-химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизи, некоторые фракции гемицеллюлозы), их еще называют «мягкими» волокнами, и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, часть гемицеллюлозы) — «грубые» волокна (табл. 1) [14].

Из «грубых» пищевых волокон в продуктах питания чаще всего присутствует клетчатка — **целлюлоза**. Это полисахарид клеточной стенки, полимер глюкозы, однако из-за различий в строении молекулярной цепочки целлюлоза не расщепляется в кишечнике человека. **Гемицеллюлоза** — также полисахарид клеточной оболочки, состоящий из разветвленных полимеров глюкозы и гексозы. Она способна удерживать воду и связывать катионы, преобладает в зерновых продуктах.

Таблица 1

Компоненты пищевых волокон

Фракция	Основные составные части
Целлюлоза (клетчатка)	Полисахариды клеточной стенки
Грубые волокна	
Лигнин	Неуглеводные вещества клеточной стенки, фенилпропановые полимеры
Гемицеллюлоза	Полисахариды клеточной стенки, дериваты разных пентоз и гексоз
Пектины	Полимеры галактуроновой кислоты с пентозными и гексозными боковыми цепями, содержащиеся в клеточной стенке
Мягкие волокна (добавочные субстанции)	
Камеди	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, включающий глюкуроновую и галактуроновую кислоты, ксилозу, арабинозу, маннозу
Слизи	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, некоторые являются полисахаридами запаса (гуар)

Таблица 2

Физико-химические свойства, физиологические и терапевтические эффекты псиллиума

Физико-химические свойства	Физиологический эффект	Терапевтическое действие
Ферментация бактериями	<ul style="list-style-type: none"> • Энергетический субстрат: – увеличение биомассы бактерий – увеличение продукции КЦЖК – снижение рН толстой кишки (торможение активности 7-α-дегидроксилазы) • Антипролиферативное действие бутирата 	<ul style="list-style-type: none"> • Пребиотическое • Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое
Способность связывать воду	Увеличение объема химуса – укорочение времени транзита	• Слабительное
Вязкость	Замедление опорожнения желудка и транзита по тонкой кишке	• Быстрое насыщение – антигиперлипидемическое действие
Формирование геля	Снижение абсорбции нутриентов (например, жиров, углеводов)	<ul style="list-style-type: none"> • Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое
Связывание органических молекул	Связывание желчных кислот, канцерогенов и токсинов	<ul style="list-style-type: none"> • Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое

Лигнины – неуглеводные вещества клеточных оболочек, состоящие из полимеров ароматических спиртов. Они придают плотность оболочке растительной клетки, могут ингибировать переваривание оболочек кишечными микроорганизмами.

Пектины – сложный комплекс коллоидных полисахаридов, которые содержатся в фруктах, ягодах и некоторых овощах. Пектины в присутствии органических кислот и сахара образуют желе, что используется при производстве джемов, мармеладов, пастилы и др. Важное значение имеют сорбирующие свойства пектинов – способность связывать и выводить из организма холестерин, радионуклеиды, тяжелые металлы (свинец, ртуть, стронций, кадмий и др.) и канцерогенные вещества. Пектины способствуют заживлению слизистой оболочки кишечника при ее повреждении.

Камеди – сложные неструктурированные полисахариды, не входящие в состав клеточной оболочки, растворимые в воде, обладающие вяз-

костью; способны связывать в кишечнике тяжелые металлы и холестерин. **Слизи**, как пектин и камеди, – это сложные смеси гетерополисахаридов. Слизи широко представлены в растениях и имеют большее значение, чем камеди, применяются в тех же случаях, что пектины и камеди. Из пищевых продуктов слизи в наибольшем количестве содержатся в овсяной и перловой крупах, геркулесе, рисе. Особенно много слизи обнаружено в оболочке семян подорожника овального, произрастающего в засушливых районах Индии и Пакистана. Из семян получают псиллиум, основное действие которого обеспечивается гелеформирующей фракцией, что отличает псиллиум от многих других типов пищевых волокон (табл. 2).

В табл. 3 представлены клинические эффекты каждой фракции псиллиума [8].

• **Фракция А (30%)** – растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает

Таблица 3

Фракции псиллиума и их клинические эффекты

Фракции псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
А. Неферментируемая ⇒	Нормализация моторики кишечника	⇒ Слабительный
В. Гель-формирующая (высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый) ⇒	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	⇒ Антидиарейный ⇒ Антигиперлипидемический ⇒ Слабительный ⇒ Противовоспалительный
С. Быстроферментируемая кишечными бактериями ⇒	Рост бифидо- и лактобактерий	⇒ Пребиотический ⇒ Противовоспалительный

как наполнитель, создающий объем) — обеспечивает нормализующее моторику действие.

• **Фракция В** (55%) — гель-формирующая (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилосодержащими боковыми цепями) — это частично ферментируемая фракция, которая связывает воду и желчные кислоты, способствует также «смазыванию» каловых масс при запоре, при диарее обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов [5, 8]. Именно наличие гель-формирующей фракции позволяет отнести псиллиум к группе мягких пищевых волокон, в которую входят слизи и камеди. При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника.

К основным эффектам гель-формирующей фракции относятся:

- обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника;

- абсорбция токсинов и канцерогенов;

- связывание желчных кислот, приводящее к усилению желчеобразования, желчевыделения и соответственно снижению уровня холестерина и липидов;

- усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке;

- матрикс для ферментов поджелудочной железы, что приводит к улучшению пищеварения.

• **Фракция С** (15%) — вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями — обеспечивает замедление эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома) и оказывает пребиотическое действие. Эта фракция служит субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до *короткоцепочечных*

жирных кислот (КЦЖК). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, представляющих основной источник энергии для эпителия толстой кишки. Короткоцепочечные жирные кислоты играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя физиологическую пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке. Таким образом, использование псиллиума возможно в тех случаях, когда применение грубых пищевых волокон противопоказано из-за их раздражающего действия. На сегодняшний день в России в качестве лекарственного средства зарегистрирован единственный монопрепарат псиллиума — мукофальк («Доктор Фальк Фарма»). В зависимости от показаний мукофальк используется в соответствующих режимах и дозах (табл. 4).

Учитывая механизм действия растительных волокон, проводилось множество клинических исследований, в которых была доказана их эффективность в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний желчевыводящих путей, сахарного диабета, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, рака прямой кишки и рака молочной железы. Однако особое внимание хотелось бы уделить возможности назначения пищевых волокон пациентам с патологией печени.

Исходя из патогенеза развития НАСГ, значимости синдрома избыточного роста бактерий в прогрессировании этого заболевания, проводились исследования, оценивающие эффективность применения пре- и пробиотиков по отдельности и в комплексе у больных данной группы [13]. При нормализации микрофлоры кишечника происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов (в первую очередь $TNF\alpha$), что приводит к замедлению процессов фиброгенеза. В настоящее время проводится ряд клинических исследований по изу-

Таблица 4.

Режим дозирования мукофалька в зависимости от показаний

Показания	Дозировка
Запор, в том числе при беременности	3–6 пакетиков ежедневно, один месяц и более
Дивертикулярная болезнь	2–4 пакетика ежедневно, постоянно
Диарея	1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Гиполипидемическое действие	3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, один месяц и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2–3 пакетика ежедневно, постоянно

чению эффективности пребиотиков при различных заболеваниях печени. Открыт отбор пациентов в рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки возможности лечения НАСГ пре- и пробиотиками. Планируется исследование PROFIMET (Protein, Fiber, and Metabolic Syndrome) по изучению в том числе и пищевых волокон при метаболическом синдроме.

Установлено, что пищевые волокна оказывают немаловажный гипохолестериновый эффект. Псиллиум абсорбирует холестерин и желчные кислоты и выводит их с калом. С 1998 г. шелуха семян подорожника рекомендована Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

Учитывая способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, абсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у больных циррозом, осложненным асцитом, и соответственно для профилактики спонтанного бактериального перитонита.

Так, в исследовании R. Bartoli и соавт. оценивалось влияние приема пищевых волокон на бактериальную транслокацию в условиях эксперимента на животных моделях с ЦП и асцитом [3]. В исследование было включено 36 животных с циррозом, вызванным введением четыреххлористого углерода, 26 из них получали пищевые волокна. При развитии асцита выполняли лапаротомию и брали образцы мезентериальных лимфатических узлов, асцитической жидкости, крови, проводили бактериальный посев. В группе животных, получавших пищевые волокна (пектин), количество транслоцировавшихся бактерий было достоверно ниже.

В исследовании G. Deng и соавт. 30 животных были поделены на 3 группы по 10 каждая – первая получала обычное питание, вторая – энтеральное питание, третья – энтеральное питание и пищевые волокна в течение 8 дней [4]. Затем на 8 дней был назначен 5-фторурацил, после чего оценивалась степень бактериальной транслокации,

толщина стенок кишечника. Частота БТ в мезентериальные лимфатические узлы была ниже у группы, получавшей пищевые волокна, в этой же группе отмечались лучшие параметры структуры кишечной стенки. Полученные данные подтверждают барьерное и защитное действие пищевых волокон на стенку кишечника.

Пищевые волокна можно рекомендовать больным ЦП для предупреждения развития печеночной энцефалопатии, что может быть обосновано их возможностью абсорбировать аммиак, укорачивать время кишечного транзита. В исследовании M. Iwasa и соавт. оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков минимальной печеночной энцефалопатии у больных циррозом [6]. Были скринированы 97 пациентов, у 58 (60%) из которых имелись признаки минимальной печеночной энцефалопатии: 55 из этих обследованных были рандомизированы – 20 для приема и пробиотиков, и пищевых волокон, 20 – только пищевых волокон, 15 получали плацебо в течение 30 дней. По результатам обследования, больные ЦП с минимальными признаками печеночной энцефалопатии имели избыточный бактериальный рост (*E. coli*, стафилококки). Лечение синбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано со снижением уровня аммиака крови, обратимостью признаков минимальной печеночной энцефалопатии у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Во время лечения только пищевыми волокнами были получены аналогичные данные, что позволило сделать вывод о возможности терапии и профилактики минимальной печеночной энцефалопатии синбиотиками или пищевыми волокнами.

В другом исследовании Q. Liu и соавт. было продемонстрировано снижение концентрации аммиака у больных циррозом на фоне приема пищевых волокон. 24 пациента с вирусным ЦП были разделены на 2 группы [7]. Первая (12 человек) получала пищевые волокна (*галакто-*

маннан) по 5 г в сутки на протяжении 30 дней, вторая группа служила контролем. По окончании исследования в первой группе сывороточный уровень аммиака статистически достоверно снизился, а содержание КЦЖК и сывороточной диаминоксидазы повысилась. В контрольной группе ни по каким параметрам отличий не было. Полученные данные позволили сделать вывод, что ферментируемые волокна могут быть эффективно использованы в лечении пациентов с циррозом и печеночной энцефалопатией.

Заключение

При нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста, играющий значительную роль в патогенезе многих заболеваний, — неалкогольной жировой болезни печени, осложнений цирроза печени, гиперхолестеринемии, запоров. Так, в патогенезе НАСГ имеет место оксидативный стресс («второй удар»),

развивающийся и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF α , клетками Купфера. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита и дальнейшему прогрессированию заболевания.

Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проницаемости кишечной стенки участвует также в бактериальной транслокации и патогенезе развития инфекционных осложнений при циррозе печени.

Проведенные научные исследования продемонстрировали эффективность назначения пребиотиков (пищевых волокон) как средств, обеспечивающих нормальную работу кишечной микрофлоры, что способствует профилактике и лечению заболеваний печени, в том числе у пациентов с циррозом, избыточным бактериальным ростом, минимальной печеночной энцефалопатией, неалкогольным стеатогепатитом.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Буверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. — 2007. — Т. 79, № 8. — С. 88–92.
3. Bartoli R., Mañé J., Cabré E. et al. Effect of the administration of fermentable and non-fermentable dietary fibre on intestinal bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats // Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 383–387.
4. Deng G., Jiang Z., Liu Y. et al. Dietary fiber protects intestinal structure and barrier function // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 1998. — Vol. 36, N 12. — P. 759–762.
5. Fischer M.H., Yu N., Gray G.R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk) // Carbohydr. Res. — 2004. — Vol. 2; 339 (11). — P. 2009–2017.
6. Iwasa M., Nakao M., Kato Y. et al. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 217–218.
7. Liu Q., Duan Z.P., Ha D.K. et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // Hepatology. — 2004. — N 39. — P. 1441–1449.
8. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk // Proc. Nutr. Soc. — 2003. — Vol. 62, N 1. — P. 207–209.
9. Medina J., Fernández-Salazar L.I., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. — 2004. — N 27. — P. 2057–2066.
10. Oneta C.M., Dufour J.F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations // Swiss Med. Wkly. — 2002. — Vol. 132. — P. 493–505.
11. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // Transplantation. — 2002. — Vol. 15; 74, N 1. — P. 123–12.
12. Riordan S.M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45, N 5. — P. 744–757.
13. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 681–687.
14. Talbot J.M. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer // Fed. Proc. — 1981. — N 40 (9). — P. 2337–2342.
15. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 3. — P. 422–433.
16. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. — 2008. — N 14 (2). — P. 313–317.